II

(Muud kui seadusandlikud aktid)

MÄÄRUSED

KOMISJONI MÄÄRUS (EL) 2018/781,

29. mai 2018,

millega muudetakse määrust (EÜ) nr 847/2000 seoses mõiste „sarnane ravim“ määratlusega

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. detsembri 1999. aasta määrust (EÜ) nr 141/2000 harva kasutatavate ravimite kohta, ([1]) eriti selle artikli 8 lõiget 4,

ning arvestades järgmist:

(1) Määrus (EÜ) nr 141/2000 võeti vastu, et edendada teadustegevust harvikhaiguste valdkonnas. Sellega pakutakse harvikravimeid väljatöötavatele ettevõtjatele võimalust saada teatavateks aastateks turul ainuõigus.

(2) Komisjoni määruses (EÜ) nr 847/2000 ([2]) on sätestatud mõiste „sarnane ravim“ määratlus, mis hõlmab erijuhud ja milles määratletakse, mis liiki tooteid tuleb määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 kohaldamise eesmärgil käsitada sarnastena. Seda määratlust tuleks ajakohastada, võttes arvesse uusi teaduslikke ja tehnilisi teadmisi, eelkõige bioloogiliste ravimite, eriti uudsete ravimite valdkonnas toimunud suurt arengut, ning harvikravimite nimetamisest ja valdkonna reguleerimisest saadud kogemusi.

(3) Lisaks on vaja selgelt määratleda mõiste „molekulaarstruktuuri põhiomadused“, mida kasutatakse mõiste „sarnane toimeaine“ määratluses, mida omakorda kasutatakse mõiste „sarnane ravim“ määratluses. Bioloogiliste ravimite puhul hõlmab mõiste „molekulaarstruktuuri põhiomadused“ teatavaid molekulaarseid modifikatsioone, mis mõjutavad oluliselt toimeaine neid funktsionaalseid omadusi, millest oleneb, kas ravimeid käsitatakse sarnastena või mitte. Uudsete ravimite korral ei ole siiski võimalik molekulaarstruktuuri põhiomadusi täielikult määrata. Seepärast tuleks uudsete ravimite puhul kahe toimeaine sarnasust hinnata bioloogiliste ja funktsionaalsete omaduste põhjal.

(4) Mõiste „toimeaine“ määratlus tuleks välja jätta, sest määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 lõikega 4 ei anta komisjonile õigust määratleda mõistet „toimeaine“. Mõiste „toimeaine“ on õiguslikult määratletud direktiivi 2001/83/EÜ ([3]) artikli 1 lõike 3 punktis a ja määruse (EÜ) nr 847/2000 artikli 3 lõike 3 kohaldamisala ja eesmärk on seotud mõistete „sarnane ravim“ ja „kliiniline paremus“ määratlustega.

([1]) EÜT L 18, 22.1.2000, lk 1.
([2]) Komisjoni 27. aprilli 2000. aasta määrus (EÜ) nr 847/2000, millega kehtestatakse ravimi harva kasutatavaks ravimiks nimetamise kriteeriumi rakendussätted ja mõistete „sarnane ravim“ ning „kliiniline paremus“ määratlused (EÜT L 103, 28.4.2000, lk 5).
([3]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67).

(5) Käesolevas määruses sätestatud meetmed on kooskõlas inimtervishoius kasutatavate ravimite alalise komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

Artikkel 1

Määruse (EÜ) nr 847/2000 artikli 3 lõike 3 sissejuhatav lause ning punktid a, b ja c asendatakse järgmisega:

„Harva kasutatavaid ravimeid [Termin on muutunud. Uus termin on „harvikravim“] käsitleva määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 kohaldamisel kasutatakse järgmisi määratlusi:

a) välja jäetud;

b) „sarnane ravim“ – ravim, mis sisaldab kehtiva müügiloaga harvikravimis sisalduva toimeainega sarnast toimeainet või -aineid ja on ette nähtud sama näidustuse jaoks;

c) „sarnane toimeaine“ – identne või samade molekulaarstruktuuri põhiomadustega (kuigi mitte tingimata kõigi samade molekulaarstruktuuri omadustega) toimeaine, mille toimemehhanism on sama. Uudsete ravimite korral, mille puhul ei ole võimalik molekulaarstruktuuri põhiomadusi täielikult määrata, hinnatakse kahe toimeaine sarnasust bioloogiliste ja funktsionaalsete omaduste põhjal.

Eespool oleva punkti c kohaldamisel kehtib järgmine kord.

1) Keemilised ravimid

Molekulraastruktuuri põhiomadused on toimeaine olulised struktuurikomponendid. Need võivad olla terve molekul või selle osa. Kahe või enama molekuli molekulaarstruktuuri põhiomaduste samasus määratakse võrreldes nende struktuure.

1.1) Algupärase toimeaine isomeere, isomeeride segusid, komplekse, estreid, eetreid, soolasid ja derivaate või toimeainet, mis erineb algupärasest toimeainest üksnes molekulaarstruktuuri ebaoluliste muutuste poolest, nagu struktuurianaloog, käsitatakse sarnastena.

1.2) Sünteetilisi ühe- või kaheahelalisi polünukleotiide, mis koosnevad kahest või enamast eri nukleotiidist, mille puhul

— puriin- ja pürimidiinaluste või nende derivaatide nukleotiidijärjestuse erinevus on ebaoluline, käsitatakse sarnastena. Seepärast käsitatakse sihtmärgiga hübridisatsiooni kineetikat vähe mõjutava nukleotiidi lisamisel, asendamisel või deletsioonil saadud antisenss- või interfereeruva nukleotiidijärjestusega aineid tavaliselt sarnastena;

— riboosist või desoksüriboosist suhkrukomponentide modifikatsioonide või nende sünteetiliste analoogidega asendamisega seotud struktuurierinevuste tulemusel saadud aineid käsitatakse tavaliselt sarnastena. Antisenss- või interfereeruva nukleotiidijärjestusega ainete puhul ei mõjuta desoksüriboosi muutused sihtmärgiga hübridisatsiooni kineetikat oluliselt ning nendega aineid käsitatakse tavaliselt sarnastena.

2) Bioloogilised ravimid (v.a uudsed ravimid)

Molekulaarstruktuuri põhiomadused on toimeaine struktuurikomponendid, mis on olulised selle toimeaine funktsionaalsete omaduste jaoks. Molekulaarstruktuuri põhiomadused võivad hõlmata terapeutiliselt aktiivset osa või terapeutiliselt aktiivset osa koos lisastruktuurielemendiga (lisastruktuurielementidega), mis on toimeaine funktsionaalsete omaduste jaoks oluline (olulised).

Sellise(d) lisastruktuurielemendi(d) võib terapeutiliselt aktiivse osaga konjugeerida, toota liitvalguna või muul meetodil siduda või saada, lisades terapeutiliselt aktiivse valguosa peaahelasse aminohappeid. Aineid, mille struktuurielementide saamiseks kasutatakse sarnaseid modifikatsiooni- või konjugatsioonimeetodeid, käsitatakse tavaliselt sarnastena.

Bioloogilisi toimeaineid, mis erinevad algupärasest bioloogilisest ainest ainult molekulaarstruktuuri ebaoluliste muutuste poolest, käsitatakse sarnastena.

2.1) Valgulised ained

Kui nende struktuurierinevus tuleneb translatsioonijärgsetest modifikatsioonidest (nt erinevad glükosüleerimismustrid), käsitatakse aineid tavaliselt sarnastena. Mõne translatsioonijärgse modifikatsiooni tulemusel, kui see mõjutab oluliselt funktsionaalseid omadusi, võib erandlikult siiski tekkida mittesarnane aine.

Kui aminohapete järjestuse erinevus on ebaoluline, käsitatakse aineid tavaliselt sarnastena. Seepärast käsitatakse kahte samasse rühma kuuluvat farmakoloogiliselt sarnast valku (mille erinevus on näiteks seotud N-terminaalse otsa metioniiniga, looduslikult ekstraheeritud *vs.* rDNA abil saadud valkudega või muude ebaoluliste modifikatsioonidega) tavaliselt sarnastena. Mõne struktuurielemendi lisamisel, kui see mõjutab oluliselt aine funktsionaalseid omadusi, võivad tekkida ained, mida käsitatakse mittesarnastena.

Monoklonaalseid antikehi, mis seonduvad sama epitoobiga, käsitatakse tavaliselt sarnastena. Kaht monoklonaalse antikeha konjugaati või liitvalku võidakse käsitada siiski mittesarnastena, kui antikeha komplementaarsust määrava regiooni järjestus või konjugeeritud monoklonaalse antikeha lisastruktuurielement on erinevad.

2.2) Polüsahhariidid

Kui ainete korduvad sahhariidiühikud on ühesugused, käsitatakse neid aineid isegi juhul, kui ühikute arv on erinev, tavaliselt sarnastena.

Konjugeeritud polüsahhariidvaktsiini käsitatakse sama antigeeni sisaldava konjugeerimata polüsahhariidvaktsiiniga võrreldes mittesarnase ainena.

3) Uudsed ravimid

3.1) Rakupõhised uudsed ravimid. Kaks samalaadset rakupõhist ravimit ei ole sarnased, kui

— toote lähtematerjalis või lõppkoostises on erinevusi, millel on oluline mõju bioloogilistele omadustele ja/või bioloogilisele aktiivsusele, mis on olulised toote kavandatud ravitoime ja/või ohutusomaduste suhtes. Lähtematerjalide eri allikad (näiteks autoloogsete uudsete ravimite puhul) ei ole piisav põhjendus väitele, et kaks toodet ei ole sarnased; või

— tootmistehnoloogias on erinevusi, millel on oluline mõju bioloogilistele omadustele ja/või bioloogilisele aktiivsusele, mis on olulised toote kavandatud ravitoime ja/või ohutusomaduste suhtes.

3.2) Geeniteraapiaravimid. Kaht geeniteraapiaravimit ei käsitata sarnastena, kui ravitoimet tagavas järjestuses, viirusvektoris, ülekandesüsteemis, regulatoorsetes järjestustes või tootmistehnoloogias esineb erinevusi, millel on oluline mõju bioloogilistele omadustele ja/või bioloogilisele aktiivsusele, mis on olulised toote kavandatud ravitoime ja/või ohutusomaduste suhtes.

Ravitoimet tagava järjestuse erinevused, millel puudub oluline mõju kavandatud ravitoimele, ei ole piisav põhjendus väitele, et kaks geeniteraapiaravimit ei ole sarnased.

3.3) Geneetiliselt muundatud rakud. Kohaldatakse punktides 3.1 ja 3.2 esitatud seisukohti.

4) Radiofarmatseutikumid

Sama radiofarmatseutilist toimeainet või ainet, mis erineb algupärasest radionukliidi, ligandi, märgistamiskoha või molekuli ja radionukliidi ühendava molekuli-radionukliidi sidusmehhanismi poolest, käsitatakse sarnasena, kui tema toimemehhanism on sama.“

Artikkel 2

Jõustumine ja kohaldamine

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 29. mai 2018

Komisjoni nimel
president
Jean-Claude JUNCKER